INFORMATION AU PROFESSIONNEL DE SANTE

CardioGen-82®, Générateur de Rubidium-82 (^{82}Rb)

NOM DE LA PREPARATION

CardioGen-82®, Générateur de Rubidium-82 (^{82}Rb).

COMPOSITION

Principe actif:

CardioGen-82® contient du strontium ^{82}Sr, produit par un accélérateur, adsorbé par de l'oxyde d'étain dans une colonne pourvue d'un blindage en plomb. Il permet d'obtenir des solutions injectables stériles et apyrogènes de chlorure de rubidium. La formule chimique du chlorure de rubidium-82 est ^{82}RbCl.

L'activité (en mégabecquerel) de ^{82}Rb obtenue à chaque élution dépendra de la capacité d'élution du générateur.

Excipients :

CardioGen-82® contient de la solution stérile de chlorure de sodium, de l'acide chlorhydrique et de l'hydroxyde de sodium.

Spécifications :

A la date de calibration, lors d'une élution au débit de 50 ml/minute les spécifications de l'éluat sont les suivantes :

- ^{82}Sr ≤ 2x10^{-5} MBq/MBq ^{82}Rb
- ^{83}Rb ≤ 5x10^{-5} MBq/MBq ^{82}Rb
- ^{85}Sr≤ 2x10^{-4} MBq/MBq ^{82}Rb
- tous les autres radiocontaminants : ≤ 5x10^{-6} MBq/MBq ^{82}Rb
- la teneur en étain doit être inférieure à 1µg/mL

A chaque utilisation, lors d'une élution au débit de 50 ml/minute, chaque éluat issu du générateur ne doit pas contenir plus de 1x10^{-5} mégabecquerel de strontium ^{82}Sr, et pas plus de 1x10^{-4} mégabecquerel de strontium ^{85}Sr par mégabecquerel de chlorure de rubidium ^{82}Rb, solution injectable.

FORME GALENIQUE ET QUANTITE DE PRINCIPE ACTIF PAR UNITE

Générateur constitué du radionucléide Strontium 82-Sr adsorbé à une colonne d'oxyde d'étain pour élution d'une solution perfusable de chlorure de rubidium ^{82}Rb.

INDICATIONS/POSSIBILITES D'EMPLOI

Produit de radiodiagnostic.

CardioGen-82 est un système clos, utilisé pour produire une solution injectable de chlorure de rubidium ^{82}Rb pour administration intraveineuse. L'injection de chlorure de rubidium-82 est indiquée en imagerie par Tomographie par Emission de Positons (TEP) du myocarde au repos ou

sous stress pharmacologique pour évaluer la perfusion myocardique régionale des adultes ayant une maladie des artères coronaires connue ou suspectée.

Le CardioGen-82 (générateur de rubidium ^{82}Rb) doit être utilisé uniquement avec un système de perfusion adéquate, permettant des mesures et l'injection d'activités précises de chlorure de rubidium ^{82}Rb ne devant pas dépasser, en activité unique, 2220 MBq et en activité cumulée 4440 MBq sous un débit de 50 ml/minute, avec un volume maximum par perfusion de 100 ml, et un volume total ne devant pas dépasser 200 ml.

Ces limites pour une session au repos et sous stress reflètent les conditions d'utilisation dans lesquelles ont été effectués les essais cliniques.

Utilisation en gériatrie : L'expérience clinique rapportée n'a pas identifié de différences de tolérance ou d'efficacité entre les personnes âgées et les sujets plus jeunes.

Utilisation chez les patients avec dysfonction cardiaque gauche/globale sévère : Chez les patients avec une diminution cliniquement significative de la fonction cardiaque (débit, FEVG), il faut augmenter le délai entre la perfusion et l'acquisition des images (voir section « Posologie / Mode d'emploi »). Il faut surveiller cliniquement ces patients suite à l'injection (voir section « Mises en garde et précautions »).

POSOLOGIE/MODE D'EMPLOI

Généralités

Utiliser la plus faible activité de rubidium ^{82}Rb nécessaire à l'obtention d'une visualisation cardiaque adéquate : 21MBq/kg. Une faible activité expose moins le patient aux radiations, et est conforme au principe ALARA *(« administration à un niveau aussi faible que raisonnablement possible »).*

La plupart des procédures ne nécessitent pas l'utilisation de l'activité maximale de rubidium ^{82}Rb recommandée; l'activité à utiliser doit être soigneusement individualisée, et devra prendre en compte des facteurs tels que : indice de masse corporelle, équipements (TEP ou TEP-TDM, en 2D, 3D…) et techniques à employer (acquisition 2D, 3D,…). (Voir aussi section « Mises en garde et précautions »).

L'activité du rubidium ^{82}Rb dans l'éluat et la détermination du taux de strontium ^{82}Sr et de strontium ^{85}Sr après décroissance du ^{82}Rb (test de Breakthrough) seront effectués au début de chaque jour où le générateur sera utilisé et les élutions pour le test de breakthrough et les administrations aux patients seront conduites **exactement de la même manière** (voir les directives de la section « Remarques particulières / Remarques concernant la manipulation »)

Posologie du rubidium 82

La solution injectable de chlorure de rubidium ^{82}Rb fournie par le CardioGen-82 n'est prévue que pour une administration **par voie intraveineuse au moyen d'un système de perfusion approprié (**Voir section « Remarques particulières / Remarques concernant la manipulation »). L'activité usuelle d'une injection pour un adulte (70 kg) est de 1480 MBq, dans une moyenne de 1110 à 2220 MBq ; une administration unique ne dépassera pas 2220 MBq.

Administrer une activité unique sous un débit de 50 ml/minute, au moyen d'un cathéter posé dans une large veine périphérique, en ne dépassant pas un volume total de 100 ml. **Ne jamais dépasser la vitesse d'élution de 50 ml/min, ce qui conduirait à une fuite (Breakthrough) de Strontium ^{82}Sr.**

Deux activités uniques sont utilisées pour effectuer une session au repos et sous stress, comme suit :

Pour une étude de la perfusion au repos :

- Administrer une activité unique (au repos) de solution de chlorure de rubidium ^{82}Rb comme décrit ci-dessus
- Débuter l'imagerie 60-90 secondes après l'injection de la solution de chlorure de rubidium ^{82}Rb chez les patients avec FEVG > 50% ; si une durée de circulation plus longue est attendue le début de l'acquisition peut-être retardée : 90 à 110 sec si la FEVG est de 30% à 50%, 110 à 130 sec si la FEVG est sévèrement abaissée, < 30% (ex : un patient avec une dysfonction sévère du ventricule gauche). En général, l'acquisition des images dure 5 minutes.

Pour une étude de la perfusion sous stress :

- Débuter l'épreuve de stress pharmacologique au moins 10 minutes après la fin de l'injection de l'activité de Rubidium-82 utilisée pour l'étude au repos, afin d'éviter la persistance d'activité résiduelle de la 1ère injection de rubidium ^{82}Rb.
- Réalisation de l'épreuve de stress pharmacologique en accord avec la procédure en vigueur dans le centre (adénosine, dobutamine, dipyridamole...).
- Après un intervalle de 3 minutes après le début de l'épreuve de stress, injecter une activité unique (stress) de solution de chlorure de rubidium ^{82}Rb, comme décrit ci-dessus.
- Débuter l'acquisition 60-90 secondes après l'injection de la solution de chlorure de rubidium ^{82}Rb sous stress chez les patients avec FEVG > 50% ; si un temps de circulation plus long est attendu le début de l'acquisition peut-être retardée : 90 à 110 sec si la FEVG est de 30% à 50%, 110 à 130 sec si la FEVG est sévèrement abaissée, < 30% (ex : un patient avec une dysfonction sévère du ventricule gauche). En général, l'acquisition dure 5 minutes.

EXPOSITION AUX RAYONNEMENTS

Dosimétrie :

En l'absence de données dosimétriques de référence, les données issues de deux publications récentes de Senthamizhchelvan sont présentées ci-dessous.

Le tableau 1 fait état des doses de rayonnements absorbés par l'adulte mesurées lors d'une étude au repos[1].

TABLEAU 1

Doses de rayonnement absorbées par l'adulte lors d'une étude réalisée au repos[1]

Organes cibles	Doses de rayonnement (µGy/ MBq)	Doses de rayonnement (mGy/ 2220MBq)
Surrénales	2.09	4.65
Cerveau	0.17	0.381
Seins	0.23	0.517
Vésicule biliaire	0.83	1.85
Gros intestin inférieur	0.69	1.54
Intestin grêle	1.29	2.87
Paroi de l'estomac	2.20	4.88
Gros intestin supérieur	1.39	3.09
Paroi du coeur	3.86	8.56
Reins	5.81	12.9
Foie	1.09	2.42
Poumons	2.96	6.57
Muscle	0.35	0.771
Ovaires	0.37	0.812
Pancreas	2.36	5.23
Moelle osseuse rouge	0.31	0.694
Cellules osteogéniques	0.50	1.10
Peau	0.31	0.682
Rate	1.91	4.25
Testicules	0.18	0.406
Thymus	0.40	0.882
Thyroide	1.79	3.98
Paroi de la vessie	0.43	0.949
Uterus	0.99	2.20
Corps entier	0.5	1.06
Dose effective (µSv/MBq)	1.26	2797

[1] Senthamizhchelvan S, Bravo PE, Esaias C, Lodge MA, Merrill J, Hobbs RF et al. Human Biodistribution and Radiation Dosimetry of 82Rb. J Nucl Med. 2010;51:1592–1599.

Le tableau 2 présente les doses absorbées par l'adulte lors d'une épreuve de stress pharmacologique[2].

TABLEAU 2

Doses de rayonnement absorbées par l'adulte lors d'une épreuve de stress pharmacologique[2]

Organes cibles	Doses de rayonnement (µGy/ MBq)	Doses de rayonnement (mGy/ 2220MBq)
Surrénales	1.99	4.418
Cerveau	0.150	0.333
Seins	0.208	0.462
Vésicule biliaire	0.878	1.95
Gros intestin inférieur	0.843	1.87
Intestin grêle	1.28	2.84
Paroi de l'estomac	2.20	4.88
Gros intestin supérieur	1.82	4.04
Paroi du coeur	5.05	11.2
Reins	5.02	11.1
Foie	1.18	2.62
Poumons	2.82	6.26
Muscle	0.348	0.773
Ovaires	0.394	0.875
Pancreas	2.43	5.39
Moelle osseuse rouge	0.332	0.737
Cellules osteogéniques	0.511	1.13
Peau	0.307	0.682
Rate	1.66	3.69
Testicules	0.259	0.575
Thymus	0.407	0.904
Thyroide	1.51	3.35
Paroi de la vessie	0.444	0.986
Uterus	1.02	2.26
Corps entier	0.481	1.07
Dose effective (µSv/MBq)	1.28	2842

[2] D'après Senthamizhchelvan S, Bravo PE, Lodge MA, Merrill J, Bengel FM, Sgouros G. Radiation dosimetry of 82Rb in humans under pharmacologic stress. J Nucl Med. 2011; 52:485-91.

Le taux de contamination par ^{82}Sr et ^{85}Sr est supposé être en moyenne, respectivement, de $6.5x10^{-7}$ MBq et $15x10^{-7}$ MBq par MBq de ^{82}Rb.

Pour le strontium, la rétention et la répartition sont supposées être :

Squelette	50% $^{t}_{b} = \infty$ (distribution uniforme en volume)
Testicules	0,5% $^{t}_{b}$ = 1,5 jour
Reste du corps	49,5% $^{t}_{b}$ = 1,5 jour

t_b = période biologique

Dans ces conditions, la contamination par ^{82}Sr et ^{85}Sr a un impact négligeable sur la dose effective (< 1%). Dans le cas où les teneurs maximales admissibles en ^{82}Sr et ^{85}Sr sont atteintes, la dose effective ne sera pas augmentée de plus de 0,5 mSv par étude avec une activité usuelle de 1480 MBq de ^{82}Rb, et la dose absorbée attribuable aux ^{82}Sr et ^{85}Sr est de 1.7 mGy pour la moelle osseuse rouge et 3.8 mGy pour l'os.

CONTRE-INDICATIONS

- Grossesse
- Enfants : l'innocuité et l'efficacité du chlorure du rubidium ^{82}Rb chez l'enfant n'ont pas été établies.

MISES EN GARDE ET PRECAUTIONS

Mises en garde:

Une attention particulière lors de l'injection doit être portée aux patients présentant une insuffisance cardiaque congestive, du fait de l'augmentation transitoire du volume sanguin. Ces patients devront être surveillés pendant plusieurs heures après l'administration de chlorure de rubidium ^{82}Rb, afin de détecter toute perturbation hémodynamique retardée.

Précautions générales

Manipulation du Médicament :

Les produits radiopharmaceutiques ne seront utilisés, exclusivement, que par des médecins qualifiés, dont la formation et l'expérience pour utiliser et manipuler des radionucléides en toute sécurité sont reconnues par les autorités compétentes.

Porter des gants imperméables et une protection efficace lors de la manipulation de la solution de chlorure de rubidium ^{82}Rb.

Une asepsie rigoureuse sera maintenue lors de toutes les manipulations.

Seule une solution de chlorure de sodium à 0.9% de qualité pharmacopée **sans impureté ni additif** peut être utilisée pour l'élution du générateur. En effet, toute substance étrangère au NaCl, comme par exemple, des cations divalents, ou une modification de l'osmolarité sont susceptibles de provoquer une fuite (breakthrough) de Strontium et une hors-spécification pouvant potentiellement avoir des conséquences pour le patient.

Avant l'administration, une inspection visuelle du produit à la recherche de particules et de signes de décoloration sera effectuée, si la solution et son contenant le permettent. Ne pas administrer l'éluat issu du générateur en cas de suspicion de matériaux étrangers.

Risques liés aux radiations ionisantes:

La solution de chlorure de Rubidium ^{82}Rb contribue à une exposition cumulée aux radiations ionisantes. Lorsque l'administration d'une solution de chlorure de Rubidium ^{82}Rb est à considérer chez une femme en âge de procréer, une grossesse doit être exclue avant l'injection.

Utiliser l'activité nécessaire la plus faible possible pour l'imagerie afin d'assurer la protection du patient et des professionnels de santé (voir aussi sections « Posologie / mode d'emploi » et « Mises en garde et précautions »).

Risques associés au stress pharmacologique:

L'induction pharmacologique d'un stress cardio-vasculaire peut être associé à de sérieux évènements indésirables tels que l'infarctus du myocarde, l'arythmie, l'hypotension, la bronchoconstriction et évènements cérébro-vasculaires. Réaliser un test sous stress pharmacologique en fonction de l'agent de stress pharmacologique prescrit et seulement dans un cadre où un équipement de réanimation cardiaque et une équipe médicale entrainée sont disponibles.

Troubles de la fonction hépatique/rénale :

On ne s'attend pas à ce qu'une diminution de la fonction hépatique ou rénale altère la clairance de la solution de chlorure de Rubidium ^{82}Rb car le ^{82}Rb décroît en ^{82}Kr stable avec une demi-vie de 75 secondes et le ^{82}Kr est éliminé par les poumons.

Conseils aux patients :

- Le patient doit être à jeun depuis au moins 6 heures.
- Femmes en âge de procréer : une grossesse doit être exclue avant la réalisation de l'examen.

INTERACTIONS

Les interactions entre CardioGen-82 et d'autres médicaments n'ont pas fait l'objet d'étude.

En règle générale, et en fonction de l'indication à réaliser une étude de la perfusion myocardique il est recommandé d'éviter la prise de digitaliques ou de médicaments à base de théophylline dans les 48 heures précédant l'examen. Il est également recommandé d'éviter les boissons caféinées dans les 12h précédent l'examen, notamment lorsque l'on utilise des xanthines (ex : dipyridamole) pour réaliser le stress pharmacologique.

GROSSESSE, ALLAITEMENT

Grossesse :

Contre-indication

Aucune étude sur la reproduction chez l'animal n'a été menée avec le rubidium ^{82}Rb. La dangerosité du rubidium ^{82}Rb sur le fœtus lorsqu'il est administré à une femme enceinte n'est pas connue. Cependant, tous les radiopharmaceutiques peuvent potentiellement causer une souffrance fœtale selon le stade de développement.

Allaitement :

L'excrétion du rubidium ^{82}Rb dans le lait maternel n'est pas connue. Du fait de la courte demi-vie du rubidium ^{82}Rb (75 s), il est peu probable que ce produit se retrouve dans le lait maternel. Toutefois, comme de nombreuses substances actives sont excrétées dans le lait, des précautions seront prises lors de l'administration du rubidium ^{82}Rb à une femme allaitante. Il est suffisant de ne pas reprendre l'allaitement dans l'heure qui suit la dernière injection de rubidium ^{82}Rb.

EFFET SUR L'APTITUDE A LA CONDUITE ET L'UTILISATION DE MACHINES

Aucune étude n'a été conduite à ce sujet. L'état cardiovasculaire du patient (en relation avec l'indication de l'examen) et les éventuels effets indésirables doivent être pris en compte.

EFFETS INDESIRABLES

Une exposition involontaire aux radiations ionisantes due à une contamination par le strontium peut se présenter pour les patients recevant du chlorure de rubidium ^{82}Rb issu du générateur CardioGen-82 lorsque le contrôle de qualité n'est pas réalisé correctement sur le site d'administration. Les directives concernant le contrôle de qualité sur les sites d'administration doivent être scrupuleusement respectées (voir section « Remarques particulières / Remarques concernant la manipulation »).

Bien qu'elles soient très rares, des réactions allergiques peuvent survenir après administration du produit.

SURDOSAGE

Eu égard à la nature du produit et à son utilisation, un surdosage cliniquement significatif de Rubidium ^{82}Rb est improbable. Afin d'éviter l'administration d'une quantité importante de Strontium ^{82}Sr et ^{85}Sr (Breakthrough), il convient de respecter scrupuleusement la procédure d'utilisation et de ne pas dépasser la vitesse maximale d'élution de 50 ml/min.

PROPRIETES/EFFETS

Code ATC: V09GX04

Propriété physique :

Le rubidium ^{82}Rb, dont la demi-vie est de 75secondes[1], se désintègre avec émission de positons et émission gamma associée. Les photons d'annihilation émis suite à l'émission de positons, servent à la détection et aux études en imagerie, et sont indiqués dans le tableau 3.

Les modes de décroissance du rubidium ^{82}Rb sont :

- 95.5% par émission de positons, résultant en une radiation d'annihilation, c'est-à-dire deux rayonnements gamma de 511 keV ;
- 4.5% par capture d'électrons, résultant en une émission de rayonnements gamma à prédominance de 776.5 keV.

  Ces deux modes de décroissance mènent directement à la formation de krypton stable (^{82}Kr)[2].

TABLEAU 3

Données principales sur l'émission de radiations		
Radiation	Pourcentage moyen par désintégration	Energie moyenne (keV)
Photons d'annihilation (2)	191,01	511 (chacun)
Gamma rays	13-15	776.5

[1] Table of Isotopes, 7th Edition, M. Letterer and V. Shirley

[2] Judge, S et al. Applied radiation and isotopes (1987); vol 38, n°3: 185-90.

Emission de radiations vers l'extérieur :

L'épaisseur de demi-atténuation est de 0,7 cm de plomb (Pb). Le tableau 4 donne une plage de valeurs d'atténuation relative des radiations émises par les radionucléides, atténuation résultant de l'interposition de diverses épaisseurs de plomb. Par exemple, l'interposition d'une épaisseur de Pb de 7,0 cm atténue les radiations émises d'un facteur voisin de 1000.

TABLEAU 4

Atténuation des radiations par un blindage en plomb	
Epaisseur du blindage (Pb, cm)	Facteur d'atténuation
0,7	0,5
2,3	10^{-1}
4,7	10^{-2}
7,0	10^{-3}
9,3	10^{-4}

Le strontium-82 dont la demi-vie est de 25 jours (600 heures), décroit en rubidium-82 ^{82}Rb. Pour corriger la désintégration physique du strontium ^{82}Sr, les fractions restantes à des intervalles choisis après l'heure de calibration sont données dans le tableau 5.

TABLEAU 5

Tableau de désintégration radioactive : demi-vie de ^{82}Sr = 25 jours					
Jours	Fraction restante	Jours	Fraction restante	Jours	Fraction restante
0*	1,000	15	0,660	30	0,435
1	0,973	16	0,642	31	0,423
2	0,946	17	0,624	32	0,412
3	0,920	18	0,607	33	0,401
4	0,895	19	0,591	34	0,390
5	0,871	20	0,574	35	0,379
6	0,847	21	0,559	36	0,369
7	0,824	22	0,543	37	0,359
8	0,801	23	0,529	38	0,349
9	0,779	24	0,514	39	0,339
10	0,758	25	0,500	40	0,330
11	0,737	26	0,486	41	0,321
12	0,717	27	0,473	42	0,312
13	0,697	28	0,460		
14	0,678	29	0,448		

*Date de calibration

Pour appliquer une correction du fait de la désintégration physique du rubidium ^{82}Rb, la fraction de chlorure de rubidium ^{82}Rb, solution injectable restante par périodes de 15 secondes, et jusqu'à 300 secondes, après l'heure de calibration, est donnée dans le tableau 6.

TABLEAU 6

Tableau de désintégration radioactive : demi-vie de ^{82}Rb = 75 secondes			
Secondes	Fraction restante	Secondes	Fraction restante
0*	1,000	165	0,218
15	0,871	180	0,190
30	0,758	195	0,165
45	0,660	210	0,144
60	0,574	225	0,125
75	0,500	240	0,109
90	0,435	255	0,095
105	0,379	270	0,083
120	0,330	285	0,072
135	0,287	300	0,063
150	0,250		

*Durée écoulée depuis l'élution.

Mécanisme d'action:

Le rubidium ^{82}Rb est un analogue de l'ion potassium (K^+) dans son comportement biochimique et est rapidement extrait du flux sanguin par le myocarde. Rb^+ participe aux échanges ioniques de la pompe sodium-potassium (Na^+/K^+) présente dans les membranes cellulaires. La captation intracellulaire du ^{82}Rb nécessite un maintien du gradient ionique à travers la membrane cellulaire. L'extraction du ^{82}Rb est élevée dans le myocarde viable, reflétant une rétention intracellulaire, alors que le traceur n'est pas capté par les tissus nécrotiques ou infarcis. En cas d'ischémie de stress significative, l'extraction du rubidium ^{82}Rb est diminuée dans le territoire de myocarde dépendant du vaisseau sténosé, reflétant la diminution du flux sanguin et la diminution de la réserve coronarienne.

Pharmacodynamique:

Dans les études sur l'homme, une activité myocardique a été mise en évidence au cours de la première minute qui suit l'injection intraveineuse périphérique de ^{82}Rb. Lorsque des zones d'infarctus ou d'ischémie sont présentes dans le myocarde, il est possible de les visualiser dans les deux à sept minutes suivant l'injection comme étant des zones hypofixantes.

Chez les patients souffrant de dysfonction cardiaque (FEVG < 50%), le temps de circulation est retardé et l'extraction myocardique du rubidium ^{82}Rb peut être retardée/diminuée (voir aussi section « Posologie / Mode d'emploi »).

La circulation systémique délivre du ^{82}Rb dans tout le corps lors du premier passage, par conséquent, une captation du traceur est également observée dans d'autres organes à haut débit sanguin tels que les reins, le foie, la rate et les poumons.

Données Cliniques :

En 2008, **Nandalur et al.** 2008* ont publié une méta-analyse de la performance diagnostique de la TEP dans la détection des maladies des artères coronaires (CAD). Ils ont conduit une évaluation reposant sur « l'Evidence Based Medicine » de l'utilisation de la TEP dans le diagnostic des CAD. Ils ont examiné les études datant de 1977 à 2007 en utilisant MEDLINE et EMBASE. Une étude était incluse si elle utilisait la TEP comme un test diagnostique des CAD et utilisait la coronarographie comme méthode de référence (sténose supérieure à 50% du diamètre). L'analyse fut réalisée par patient et par territoires coronariens. Dix-neuf études (1442 patients) répondirent aux critères d'inclusion. Lors de l'analyse par patient, la TEP a démontré une sensibilité de 0.92 (intervalle de confiance (IC) de 95% : 0.90-0.94) et une spécificité de 0.85 (IC : 0.79-0.90) avec un

rapport de vraisemblance positif (LR+) de 6.2 (IC : 3.3-11.8) et un rapport de vraisemblance négatif (LR-) de 0.11 (IC :0.08-0.14). Lors de l'analyse par territoire coronarien (n=1130), la TEP a montré une sensibilité de 0.81 (IC : 0.77-0.84) et une spécificité de 0.87 (IC : 0.84-0.90), avec une valeur de LR+ de 5.9 (IC : 4.5-7.9) et de LR- de 0.19 (IC : 0.09-0.38) et a démontré d'excellentes propriétés de diagnostic des CAD, en particulier lors de l'analyse par patient. Nandalur et al. (2008) ont conclu que les capacités de la TEP avec le ^{82}Rb apparaissent supérieures à celles reportées dans des méta-analyses pour l'imagerie de perfusion avec du Tl-201 et le sestamibi ou à l'imagerie anatomique avec l'angiographie par tomodensitométrie ou par angiographie par résonnance magnétique. Il existe des limites à cette méta-analyse. Tout d'abord, la prévalence de la maladie dans cette étude est élevée (77.4%) probablement liée au biais de sélection/vérification favorisant les patients avec des scanners TEP anormaux à effectuer une angiographie invasive. De plus, la qualité de ces études, dont de nombreuses furent effectuées avant 2000, est généralement basse (échelle 1-10 ; score moyen = 5.8 ; déviation standard=1.7), avec de nombreuses études ne donnant pas de données complètes par patient et par territoire coronarien.

*Nandalur KR, Dwamena BA, Choudhri AF, Nandalur SR, Reddy P, Carlos RC. Diagnostic performance of positron emission tomography in the detection of coronary artery disease: a meta-analysis. *Acad Radiol.* Apr 2008;15(4):444-451.

PHARMACOCINETIQUE

Avec une demi-vie physique de 75 secondes, le rubidium ^{82}Rb est très rapidement converti, par décroissance radioactive, en une quantité à l'état de trace de ^{82}Kr, gaz stable. Le krypton ^{82}Kr est passivement expiré par les poumons. On ne s'attend pas à ce que l'excrétion rénale et hépatique joue un rôle essentiel dans l'élimination du ^{82}Rb, bien qu'une partie de la dose de ^{82}Rb puisse être excrétée dans l'urine avant décroissance radioactive.

DONNEES PRECLINIQUES

Dans des études toxicologiques chez la souris, aucun décès n'a été observé avec une injection IV unique d'échantillons d'éluat de CardioGen-82, à la dose maximale (20 ml/kg avec un débit de 0.1 ml/5s).

Aucune toxicité n'a été observée lors de l'administration répétée de 10 ml/kg/jour durant 14 jours chez la souris et une administration répétée de 3.0 ml/kg/jour pendant 14 jours chez le chien.

Le chlorure de rubidium ^{82}Rb n'est pas destiné à une administration régulière ou continue.

REMARQUES PARTICULIERES

Carcinogenèse, mutagenèse, troubles de la fertilité :
Aucune étude au long cours n'a été menée pour évaluer le potentiel carcinogénique, le potentiel mutagène, ou pour déterminer si le rubidium ^{82}Rb peut affecter la fertilité chez l'homme ou la femme.

Incompatibilités :

Pour l'élution du Rubidium ^{82}Rb, seule une solution de NaCl 0.9% de qualité pharmacopée **sans impureté ni additif** peut être utilisée. L'utilisation de toute autre solution (notamment contenant du calcium, même à l'état de traces) ou des additifs est absolument proscrite, car elle pourrait entraîner une fuite importante du nucléide mère Strontium ^{82}Sr et conduire à une hors-spécification pouvant potentiellement avoir des conséquences pour le patient.

Stabilité :

Durée de conservation : La date de péremption est indiquée sur l'étiquette du générateur.
L'utilisation du générateur doit être arrêtée si l'une de ces limites d'expiration est franchie :

- une utilisation 42 jours après sa date de calibration
- un volume d'élution total de 17 L est passé dans la colonne depuis le début de l'utilisation du générateur
- la teneur en ^{82}Sr est supérieure à 1x10^{-5} MBq/MBq de ^{82}Rb en fin d'élution.
- la teneur en ^{85}Sr est supérieure à 1x10^{-4} MBq/MBq de ^{82}Rb en fin d'élution.

Du fait de la courte demi-vie du ^{82}Rb, pratiquement toute la radioactivité de l'éluat disparaît dans les 15 minutes après la fin de l'élution.

Remarques concernant le stockage :

Stocker le générateur à une température comprise entre 20 et 25°C.

La réception, le transport, la possession ou l'utilisation de ce produit sont soumis à la législation relative aux matériaux radioactifs.

Remarques concernant la manipulation :

Formation des utilisateurs

L'utilisateur doit être formé par le distributeur du générateur et recevoir une documentation spécifique. Lors de l'introduction du produit dans un centre de médecine nucléaire, l'ensemble du personnel concerné doit être formé sous la supervision de l'entreprise détentrice de l'AMM et du responsable technique de l'établissement.

Le CardioGen-82 (générateur de rubidium ^{82}Rb) ne sera utilisé qu'avec un système de perfusion approprié muni d'un détecteur d'activité intégré **(**voir section « Présentation »).

Les prescriptions du fabricant doivent être respectées et les mesures adéquates doivent être prises pour éviter une contamination par le strontium ou entre patients.

Pureté radionuclidique/test de breakthrough

Au début de chaque jour où le générateur sera utilisé, avant administration au premier patient, le contrôle de la pureté radionuclidique de l'éluat sera impérativement effectué comme suit :

Un premier éluat de 50 ml sera jeté en prenant les précautions de sécurité convenables. Après régénération de la colonne (10 min), le contrôle de qualité (activité de Rubidium ^{82}Rb et mesure du Breakthrough de Strontium ^{82}Sr et ^{85}Sr) sera soigneusement effectué en respectant fidèlement les directives figurant ci-dessous. Les résultats du test devront être conservés.

Des informations relatives à l'élution du générateur CardioGen-82 se trouvent ci-dessous :

- Porter des gants imperméables pendant la préparation et l'élution.
- Appliquer les techniques d'asepsie pendant tout le processus de préparation et d'élution.
- Laisser s'écouler au moins 10 minutes entre chaque élution pour que le ^{82}Rb se régénère.
- Eluer uniquement au moyen d'une solution injectable de chlorure de sodium 0.9% de qualité pharmacopée sans impureté ni additif.

Contrôle de la qualité :

ANALYSE DU TAUX DE ^{82}RB ET MESURE DE LA TENEUR EN ^{82} SR ET ^{85}SR

Feuille de calcul

Il est recommandé d'utiliser les feuilles de calcul du breakthrough et du volume livrées par le distributeur sous forme électronique (fichier Excel), conformément au guide d'utilisation correspondant. Les fichiers sont protégés contre les modifications accidentelles. Toutefois, l'utilisateur doit avoir compris en détails la procédure et les calculs décrits ci-dessous et s'être assuré lors de sa formation de la validité des résultats du test sur plusieurs éluats expérimentaux avant d'utiliser cet outil en routine.

Valeurs de péremption

L'utilisation du générateur doit être arrêtée si l'une de ces limites d'expiration est franchie :

- une utilisation 42 jours après sa date de calibration
- un volume d'élution total de 17 L est passé dans la colonne depuis le début de l'utilisation du générateur ;
- la teneur en ^{82}Sr est supérieure à $1x10^{-5}$ MBq/MBq de ^{82}Rb en fin d'élution ;
- la teneur en ^{85}Srest supérieure à $1x10^{-4}$ MBq/MBq de ^{82}Rb en fin d'élution.

Tests supplémentaires

A chaque changement de l'éluant NaCl 0.9% (connection d'un nouveau flacon), un test supplémentaire de breakthrough doit être réalisé.

Egalement, il sera nécessaire de faire un test supplémentaire de breakthrough si l'une de ces limites d'alerte est franchie :

- un volume d'élution total de 14 L est passé dans la colonne depuis le début de l'utilisation du générateur ;
- la teneur en ^{82}Sr est supérieure à $2x10^{-6}$ MBq/MBq de ^{82}Rb en fin d'élution ;
- la teneur en ^{85}Sr est supérieure à $2x10^{-5}$ MBq/MBq de ^{82}Rb en fin d'élution ;

Ces tests supplémentaires de breakthrough doivent être aussi réalisés à des temps déterminés par le volume d'élution de la journée. Ils doivent être effectués tous les 750 ml.

- Par exemple, si le site clinique à élué moins de 750 ml à partir du générateur pendant la journée, aucun test supplémentaire n'est à effectuer ce jour-là.
- Si le lendemain, le même site clinique élue 1500 ml à partir du générateur, ce site clinique aura à réaliser 3 tests ce jour-là : 1) le test de routine requis avant l'administration au premier patient, 2) un test à 750 ml d'élution, et 3) un test à 1500 ml d'élution.

Dès qu'un seuil d'alerte est franchi, les tests supplémentaires de breakthrough doivent être réalisés tout au long de la vie du générateur, à intervalles de 750 ml, conformément aux modalités décrites ci-dessus.

Procédure et calculs

La détermination du taux de rubidium ^{82}Rb et la teneur en ^{82}Sr et ^{85}Sr se fera à l'aide d'un activimètre du type chambre d'ionisation.

Les procédures 1 à 11 ci-dessous doivent être effectuées.

La teneur **en chlorure de rubidium ^{82}Rb** de la solution injectable se détermine comme suit :

1. Régler un activimètre pour ^{82}Rb, comme recommandé par le fabricant, ou utiliser les réglages pour ^{60}Co, et diviser la mesure obtenue par 0,548. Lire la valeur donnée par l'appareil, en MBq (mégabecquerel).

2. Eluer de manière aseptique le générateur à l'aide de 50 ml d'une solution injectable de chlorure de sodium 0.9% de qualité pharmacopée sans impureté ni additif, et éliminer l'éluat (première élution).
3. Attendre au moins 10 minutes pour que s'effectue la régénération du ^{82}Rb, éluer ensuite le générateur à l'aide de 50 ml d'une solution injectable de chlorure de sodium 0.9% de qualité pharmacopée sans impureté ni additif avec un débit de 50 ml/minute et recueillir l'éluat dans un flacon de verre muni d'un bouchon (ne pas utiliser de récipients en plastique). Noter l'heure exacte de la fin du processus d'élution (EOE).
4. A l'aide de l'activimètre déterminer l'activité du ^{82}Rb ($A_{Rb}(t)$) et noter l'heure (t) de la mesure. Corriger la valeur lue, depuis l'heure de la fin de l'élution, à l'aide de la fraction restante correspondante au ^{82}Rb (voir tableau 6).

   $A_{Rb}(EOE) = A_{Rb}(t)$ / Fraction Restante

   Exemple : si la mesure est effectuée 2,5 minutes après la fin de l'élution, la correction due à la désintégration peut s'effectuer en divisant la valeur indiquée par l'activimètre par 0,250.

Pour mesurer la **concentration en ^{82}Sr** dans l'éluat, procéder comme suit :

5. En travaillant avec l'échantillon utilisé pour la détermination de l'activité du ^{82}Rb, laisser de côté l'échantillon pendant au moins une heure pour permettre la désintégration complète du ^{82}Rb.
6. Mesurer l'activité de l'échantillon (A decay) au moyen d'un activimètre réglé conformément aux réglages préconisés par le fabricant pour le ^{82}Rb et/ou pour le ^{82}Sr. Méthode alternative : utiliser les réglages préconisés pour le ^{60}Co, et diviser la mesure obtenue par 0,548. Lire la valeur donnée par l'appareil, en MBq (mégabecquerel).
7. Lire sur l'étiquette du générateur la proportion de ^{85}Sr/^{82}Sr à la date de calibration. Au moyen du tableau 7 ci-dessous, lire le facteur de correction de la proportion ^{85}Sr/^{82}Sr pour le jour d'utilisation après calibration.

   Calculer le rapport R au moyen de la formule suivante :

   $R = \left[\frac{^{85}Sr}{^{82}Sr}\right]$ à la date de calibration x facteur de correction à la date de la mesure
8. Appliquer un facteur de correction (F) de 0,478 pour compenser la contribution du ^{85}Sr à la valeur mesurée.
9. Calculer la teneur en ^{82}Sr dans l'échantillon au moyen de l'équation suivante :

$$^{82}\text{Sr (MBq)} = \frac{\text{valeur mesurée (MBq)}}{[+ (R \times F)]}$$

Exemple :

Valeur mesurée sur l'activimètre (MBq) = 2.96×10^{-2}

Proportion 85Sr/82Sr au jour de calibration : 1.0172

Jour d'utilisation après jour de calibration : 22

Facteur de correction à 22 jours selon tableau 7 : 1,46

R = 1.0172 x 1,46 = 1,48

Facteur de correction (F) = 0,478

$$^{82}\text{Sr (MBq)} = \frac{2.96 \times 10^{-2}}{[+ (1.48)(0.478)]}$$

^{82}Sr (MBq) = 1.734×10^{-2}

10. Déterminer la teneur en ^{82}Sr en divisant les MBq de ^{82}Sr par les MBq de ^{82}Rb en fin d'élution.

    Exemple :

    1.734 x10^{-2} MBq de ^{82}Sr

    1850 MBq de ^{82}Rb en fin d'élution.

    $$\frac{1.734\times10^{-2}\,MBq\,^{82}Sr}{1850MBq\,^{82}Rb} = 9.4\,\text{x}\,10^{-6}\ \text{MBq/MBq}\ ^{82}\text{Rb}$$

    Dans cet exemple, la teneur en ^{82}Sr est supérieure à la limite d'alerte de 2x10^{-6} MBq/MBq de ^{82}Rb. Par conséquent un test additionnel de breakthrough est à faire.

11. Déterminer la **teneur en ^{85}Sr** en multipliant le résultat obtenu à l'étape 10 par le rapport (R) du ^{85}Sr au ^{82}Sr.

    Exemple :

    9.4 x 10^{-6} x 1,48 = 1,4 x 10^{-5} MBq ^{85}Sr/MBq ^{82}Rb

    Dans cet exemple, la teneur en ^{85}Sr est inférieure à la limite d'alerte de 2x10^{-5} MBq/MBq de ^{82}Rb.

TABLEAU 7

Rapport ^{85}Sr/^{82}Sr			
Jours	Facteur de correction	Jours	Facteur de correction
0*	1,00	22	1,46
1	1,02	23	1,48
2	1,03	24	1,51
3	1,05	25	1,53
4	1,07	26	1,56
5	1,09	27	1,59
6	1,11	28	1,61
7	1,13	29	1,64
8	1,15	30	1,67
9	1,17	31	1,70
10	1,19	32	1,73
11	1,21	33	1,76
12	1,23	34	1,79
13	1,25	35	1,82
14	1,27	36	1,85
15	1,29	37	1,88
16	1,31	38	1,91
17	1,34	39	1,95
18	1,36	40	1,98
19	1,38	41	2,01
20	1,41	42	2,05
21	1,43		

*jour de calibration

Remarque concernant l'élimination:

Le personnel hospitalier devra vérifier la quantité de radioactivité présente dans le générateur avant de l'éliminer. Le générateur ne doit pas être jeté via le système de collecte de déchets usuel. Le stockage et l'élimination du générateur devront être en accord avec les exigences nationales et internationales.

NUMERO D'AUTORISATION

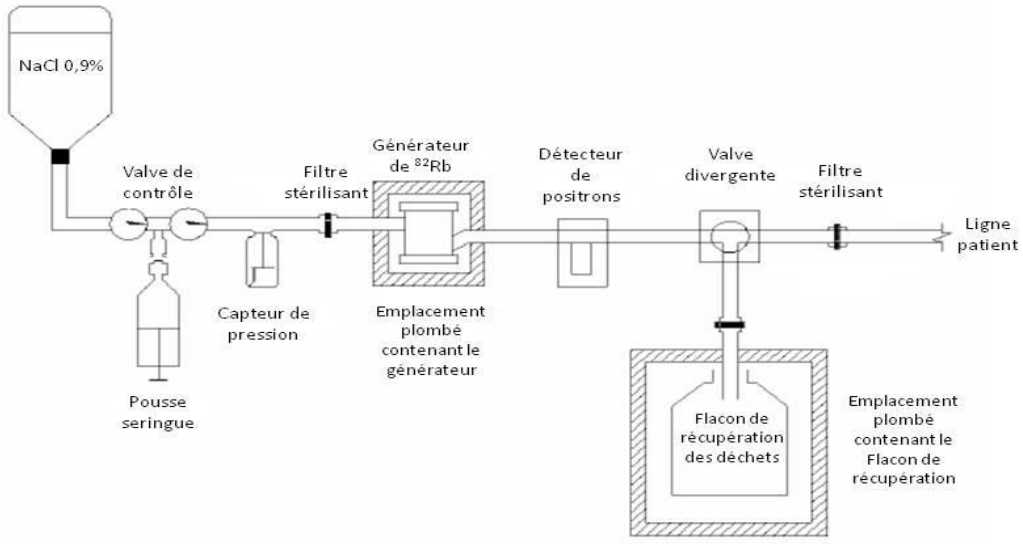
62'332

PRESENTATION

Le CardioGen-82 (générateur de rubidium ^{82}Rb) est fourni sous la forme de strontium ^{82}Sr adsorbé sur une colonne d'oxyde d'étain hydraté (pourvue d'un blindage en plomb), ayant une activité de 3.3-5.6 GBq de ^{82}Sr à heure de calibration. Le générateur est contenu dans un pot en plastique étiqueté dont l'intérieur est plombé.

Les directives de détermination de l'activité de l'éluat de rubidium ^{82}Rb produit par le générateur et du breakthrough de strontium sont détaillées dans la section « Remarques particulières » dans le paragraphe « contrôle de la qualité ». Le CardioGen-82 (générateur de rubidium ^{82}Rb) ne sera utilisé qu'avec un système de perfusion approprié.

Exemple de système de perfusion de CardioGen-82:



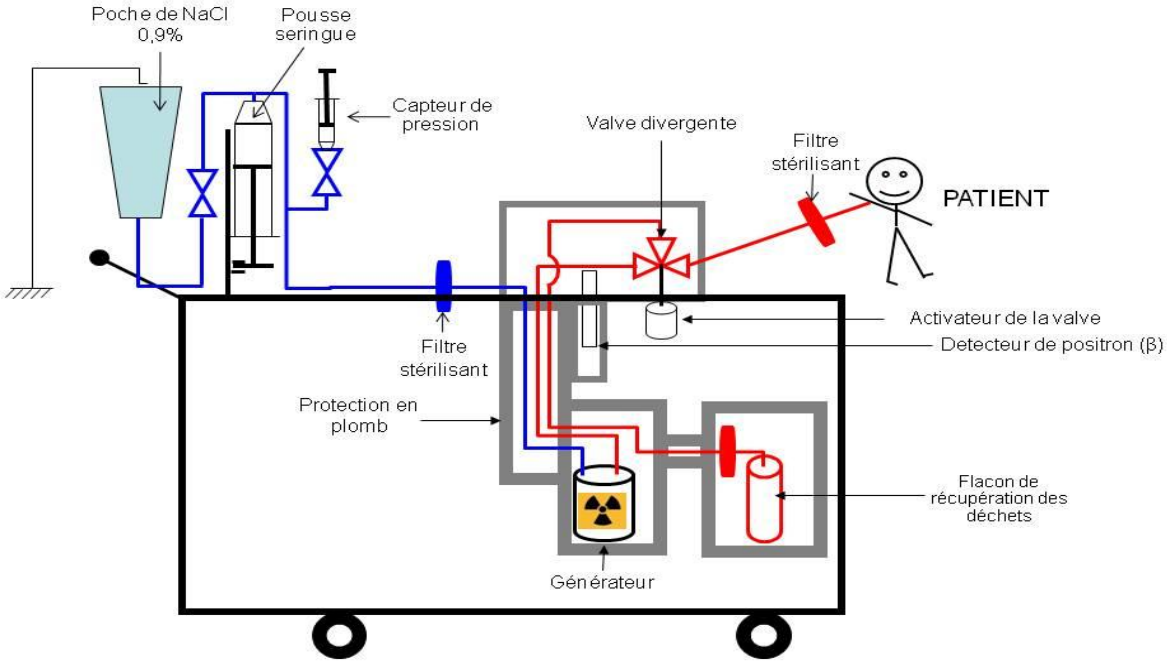
Principe de fonctionnement :

Un pousse seringue permet de faire passer la solution stérile de NaCl 0,9% à travers le générateur. L'éluat qui sort du générateur contient le Rubidium-82. Si l'activité de cet éluat, mesurée par un détecteur de positron, atteint un niveau suffisant la valve oriente l'éluat vers la ligne d'injection au patient. La valeur de l'activité désirée et donc de la dose injectée est prédéfinie au moyen d'un système électronique.

La photo et le schéma suivants présentent un exemple de système de perfusion de CardioGen-82 reprenant le principe de fonctionnement explicité auparavant :

Porte Poche de NaCl
Pousse seringue
Detecteur et valve divergente
Console de contrôle
Générateur et flacon de récupération des déchets (dans emplacement en plomb)

Le fonctionnement du système de perfusion de la photo précédente se schématise de la façon suivante :



Catégorie de remise A.

TITULAIRE DE L'AUTORISATION

Advanced Accelerator Applications Switzerland
11, Avenue de Rosemont
1208 - GENEVE
SWITZERLAND

MISE A JOUR DE L'INFORMATION

Mai 2013

Référence du document: AAA-P-RA-272-01

Advanced Accelerator Applications Switzerland
11, avenue de Rosemont
1208 Genève, SWITZERLAND
Tel : +41 22 700 2130
Fax : +41 22 735 2115
E-mail: info-switzerland@adacap.com